ITEM 308 : TUMEUR DU PANCRÉAS

- Pancréas : siège de plusieurs types de tumeurs en fonction de leur aspect (solide ou kystique), de leur origine (endocrine ou exocrine) et de leur nature bénigne ou maligne.
- **Adénocarcinome : forme la plus fréquente** (95 %) des tumeurs malignes. Développement à partir du **tissu exocrine canalaire.**
- **Tumeurs neuroendocrines non sécrétantes (cas le plus fréquent) ou sécrétantes** (insuline, glucagon…) : second type tumoral, beaucoup plus rare.
- Autres types histologiques (cellules acineuses, adénosquameux…) : encore plus rares.

ÉPIDÉMIOLOGIE

- Incidence de l'adénocarcinome du pancréas en **forte augmentation** depuis > 10 ans avec doublement du nombre de nouveaux cas/an.
- 15 991 nouveaux cas/an en France en 2018, 7e cancer le plus fréquent.
- Âge entre 60-70 ans.
- Sex ratio 1,08, prédominance masculine.
- Pronostic très mauvais avec survie globale tous stades confondus à 5 ans de 9 %.

Facteurs de risque

1) Environnementaux/individuels :

- Exogène : **Tabac** (seul facteur de risque clairement identifié).
- Endogène :
  - Âge.
  - **Diabète** de type 2 ancien ; pas diabète récent (< 2 ans) mais révélateur d'un cancer du pancréas (paranéoplasique).
  - Obésité.
  - **Pancréatite chronique** quelle qu'en soit la cause, avec risque particulier en cas de :
    - Pancréatite chronique alcoolique (risque de 5 % à 20 ans).
    - Pancréatite chronique héréditaire notamment en cas de mutation germinale du gène PRSS1 (risque cumulatif estimé de 40 % à l'âge de 50 ans).

2) Héréditaire (génétique) : 10 %

- Risque de développer un cancer du pancréas RRx 3-6 en cas d'antécédent familial au 1er degré du même cancer et RRx32 si 2 apparentés au 1er degré.
- Syndromes de prédisposition génétiques au cancer du pancréas (autosomique dominant) rares.
- Gènes BRCA2, CDKN2a, STK11, PRSS1 ou 2.

Principales lésions précancéreuses

- Tumeurs Intra canalaires Papillaires et Mucineuses du Pancréas (**TIPMP**).
- Cystadénome mucineux (tumeur rare d'aspect kystique).

Tumeurs neuroendocrines

- **Tumeurs neuroendocrines** classées en tenant compte de la différenciation cellulaire et de l'index mitotique (évalué par le Ki67).
- Tumeurs secrétant une hormone responsable de symptômes spécifiques : gastrine, insuline ; glucagon ; VIP ; somatostatine (25 %).
- Tumeurs non sécrétantes (75 %).
- Tumeurs parfois héréditaires dans le cadre du syndrome de prédisposition héréditaire = néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM 1).
- En cas de suspicion de syndrome de prédisposition génétique au cancer du pancréas (adénocarcinome ou tumeur neuroendocrine) : consultation oncogénétique.

SIGNES CLINIQUES	**Symptômes de toute tumeur pancréatique**	**- Généraux mais tardifs** : • Altération de l'état général (diminution du score d'activité quotidienne), asthénie, anorexie. • Amaigrissement (souvent important au diagnostic). • Syndrome dépressif ou anxiété. • Déséquilibre d'un diabète connu. • Thrombose veineuse profonde (rechercher un cancer si > 50 ans). **- Liés au siège de la tumeur** : • <u>Tête du pancréas</u> : ○ Ictère nu souvent sans fièvre, avec décoloration des selles et urines foncées +/- précédé d'un prurit, grosse vésicule palpable. ○ Plus rarement, d'emblée signes d'obstruction digestive haute par compression ou envahissement duodénal. • <u>Corps et queue du pancréas</u> : ○ Douleur épigastrique, type solaire, transfixiante, insomniante, d'intensité élevée, favorisée par le décubitus, nécessitant rapidement des traitements par des antalgiques de palier 3 (morphiniques). ○ Douleur dorsale (souvent explorée comme une dorsalgie). ○ Symptômes tardifs à type de syndrome de Kœnig par envahissement péritonéal (carcinose).
	Examen clinique	- Ictère. - Hépatomégalie. - Grosse vésicule tendue et indolore. - Masse abdominale pancréatique. - Ascite, métastases péritonéales. - Adénopathie sus-claviculaire gauche (Troisier).
	Autres	**Spécifiques d'une tumeur neuroendocrine pancréatique sécrétante** : - Gastrine : syndrome de Zollinger-Ellison associant diarrhée et ulcères duodénaux multiples. - Insuline : malaises hypoglycémiques sévères. - VIP responsable d'une diarrhée sécrétoire.
DG	**Biologie**	**Pas d'examen biologique nécessaire au diagnostic** - Marqueur CA 19.9 : pas un outil diagnostique. - En cas de bilan d'une masse pancréatique sans histologie possible (≥1 biopsie négative prélevée sous écho-endoscopie) : marqueur CA 19.9 > 10 N sans cholestase associée = adénocarcinome.
	Examens complémentaires	**- Échographie abdominale :** • Formation hypoéchogène, contours flous. • Dilatation de l'ensemble des voies biliaires intra et extra-hépatiques. **- Scanner thoraco-abdomino-pelvienne** avec injection de produit de contraste, examen de référence : • Évoquer le diagnostic (masse hypodense, mal limitée associée à une dilatation du canal pancréatique principal et pour les tumeurs au contact de la voie biliaire une dilatation des voies biliaires intra et extra hépatiques = dilatation bi-canalaire). • Évaluer l'extension locale (contact avec les structures vasculaires). • Rechercher une éventuelle extension métastatique. • En cas de tumeur localisée au pancréas : **Écho-endoscopie avec ponction** pour diagnostic anatomopathologique (sensibilité : 72 %). Non indispensable si chirurgie première envisagée.

TUMEUR KYSTIQUE DU PANCRÉAS

- Détection des lésions kystiques du pancréas, le plus souvent de manière fortuite.
- Augmentation depuis l'utilisation courante de l'imagerie (Scanner abdominal, IRM abdominale, écho endoscopie pancréatique).
- IRM pancréatique et/ou écho- endoscopie pancréatique pour le diagnostic.
- Pseudokyste : lésion bénigne la plus fréquente compliquant généralement une pancréatite aiguë ou chronique :
  - Diagnostic évoqué par l'anamnèse.
  - Tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) touchant les canaux secondaires (le plus fréquent) et/ou le canal principal du pancréas :
    - Découverte fortuite à l'imagerie +++.
    - Révélées aussi par une pancréatite aiguë, un ictère ou un déséquilibre de diabète.
    - TIPMP du canal principal avec risque de dégénérescence très élevé.

TUMEUR PANCRÉATIQUE NEUROENDOCRINE

= Tumeurs neuroendocrines duodénopancréatiques (TNE-DP).
- 2e cause de cancer solide du pancréas = 5 à 10 % des tumeurs solides.
- 2 nouveaux cas/an/100 000 personnes, 1 à 2 % des tumeurs malignes pancréatiques.
- **Non fonctionnelle** (80 %) **ou sécrétant** (20 %) **: insulinome, gastrinome**, ou plus rarement VIPome, glucagonome ou somatostatinome.
- Tumeur **bénigne** ou **maligne** (surtout si > 3 cm) mais insulinome = bénin dans **90 %** des cas, autre = malin dans **> 50 %** des cas.

DG

C

Syndrome hormonal

Insulinome	- **Triade de Whipple** : neuro-glucopénie, glycémie basse (hypoglycémie organique), correction par glucose. - **Dosage de l'insuline** et du **peptide C** ↗. - **Épreuve de jeun** : hypersécrétion d'insuline et peptide C non diminuée.
Gastrinome	**= Syndrome de Zollinger-Ellison** : • **Ulcères oeso-gastro-duodénaux/jéjunaux multiples.** • **Diarrhée chronique volumogénique** (résolutives sous IPP). - **Test à la sécrétine avec tubage gastrique** : **gastrine** élevée.
Cushing paranéoplasique	**- Signes de Cushing sévères :** • Apparition rapide. • HTA, hypokaliémie. • DT2. - Cortisolémies très élevées, cortisol urinaire des 24 h élevé, **ACTH circulante inadaptée.**

Glucagonome	**VIPome**	**Somatostatinome**
- Érythème nécrolytique migrateur - Alopécie - Diarrhée - Amaigrissement - Diabète - Thromboses	= Syndrome de Verner-Morrison - Diarrhée hydrique profuse - Hypokaliémie - Flush - Vomissements - Amaigrissement	- Diabète - Stéatorrhée - Amaigrissement - Lithiase vésiculaire

Syndrome tumoral

→ **80 %** des tumeurs endocrines ne sont pas sécrétantes.
- Signes locaux : **ictère, douleurs ou gêne abdominales, amaigrissement, pancréatite aiguë.**

Bio

- **NSE** et **Chromogranine A** : marqueur général de tumeur endocrine, faux positif = atrophie gastrique, prise d'IPP.
- **Dosage hormonal** : ↗ insulinémie, gastrinémie, teste à la sécrétine, glucagonémie, VIPémie, somatostatinémie.
- **Bilan génétique de NEM1** : 5 à 20 % des tumeurs endocrines (K parathyroïde, pancréas, surrénales, hypophyse) :
  - TNE exclusivement duodénopancréatiques non fonctionnelles multiples ou unique < 50 ans.
  - Gastrinome, insulinome, VIPome, glucagonome.
  - TNE-DP associée à un adénome hypophysaire et/ou une hyperparathyroïdie primaire chez le patient et/ou un apparenté au 1er ou 2e degré.
  - NEM1 connue chez un apparenté.
- Autres formes génétiques : **NF1** (somatostatinome), **maladie de VHL**, **sclérose tubéreuse de Bourneville.**

PC

- **TDM TAP injecté** : **rehaussement vasculaire** intense au temps artériel +++.
- **Écho-endoscopie** = **référence** : meilleure sensibilité (souvent tumeurs de petite taille) + **biopsies** (confirmation immunohistochimique synaptophysine et chromogranine A).
- **TEP au gallium 68 ocréotate** (DOTA-TOC ou DOTA-NOC) (cible les récepteurs à la somatostatine).
- **Scintigraphie à l'octréotide** (Octréoscan®) marqué à l'Indium-11 (marque les récepteurs à la somatostatine).
- IRM abdominale : bilan d'extension, métastases hépatiques.

PEC

- **Exérèse chirurgicale curative** :
  - **Enucléation** si possible : tumeur sporadique, bénigne, à distance du Wirsung.
  - **Résection étendue** = **spléno-pancréatectomie gauche**, **duodéno-pancréatectomie céphalique**, **pancréatectomie médiane** : si tumeur > 3 cm, au contact du Wirsung.
- TTT symptomatique : **IPP** (gastrinome), **glucose** (insulinome), **analogue de somatostatine** (VIPome, glucagonome).

ANATOMOPATHOLOGIE		Morphologie	Grade (% Ki-67)
	Tumeurs neuroendocrines de grade 1 (TNE G1)	Bien différenciée	G1 (< 3 %)
	Tumeurs neuroendocrines de grade 2 (TNE G2)	Bien différenciée	G2 (3-20 %)
	Tumeurs neuroendocrines de grade 3 (TNE G3)	Bien différenciée	G3 (> 20 %)
	Carcinome neuroendocrine (CNE)	Peu différenciée (petites ou grandes cellules)	G3 (> 20 %)
	Néoplasie mixte neuroendocrine/non neuroendocrine (MiNEN)	Association d'un contingent neuroendocrine et d'un contingent non neuroendocrine	Tous grades